UNIVERSITÉ DE BORDEAUX II
Unités d'Enseignement et de Recherche
des Sciences médicales et pharmaceutiques

Année 1974 – Thèse n° 88

Délétion du bras long d'un chromosome X dans un cas d'aménorrhée primaire avec taille normale

---

Thèse pour le Doctorat en Médecine
présentée et soutenue publiquement
le mercredi 17 avril 1974

par Anne-Marie BEAULIEU
Interne du Centre Hospitalier de Périgueux
née le 28 avril 1947 à Bordeaux (Gironde)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. J. RIVIÈRE	Professeur	Président
M. J. MEUNIER	Professeur	Juges
M. A. BROUSTET	Agrégé	
M. J.-L. LATAPIE	Agrégé	

Éditions Bergeret, 71, rue Leyteire – BORDEAUX
Tél. (56) 91.12.59

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547324_0017

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX II
Unités d'Enseignement et de Recherche
des Sciences médicales et pharmaceutiques

Année 1974 – Thèse n° 88

Délétion du bras long d'un chromosome X dans un cas d'aménorrhée primaire avec taille normale

---

Thèse pour le Doctorat en Médecine
présentée et soutenue publiquement
le mercredi 17 avril 1974

par Anne-Marie BEAULIEU
Interne du Centre Hospitalier de Périgueux
née le 28 avril 1947 à Bordeaux (Gironde)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. J. RIVIÈRE	Professeur	Président
M. J. MEUNIER	Professeur	Juges
M. A. BROUSTET	Agrégé	
M. J.-L. LATAPIE	Agrégé	

Éditions Bergeret, 71, rue Leyteire – BORDEAUX
Tél. (56) 91.12.59

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MON PERE

A MA MERE

Avec toute mon affection

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A TOUS CEUX QUE J'AIME

Aux Médecins et Chirurgiens

du Centre Hospitalier de PERIGUEUX

A mes Amis de l'Internat

de PERIGUEUX

A Monsieur le Docteur VINCENDEAU

A Monsieur le Docteur BALLAN

Ils nous ont aimablement permis d'utiliser leur observation et leurs résultats.
Nous leur en sommes infiniment reconnaissante et les prions de trouver ici nos très sincères remerciements.

Nous remercions

Mademoiselle Marie-José BOURDEAU

pour son aimable collaboration.

A NOS MAITRES

des HOPITAUX

et de la FACULTE de MEDECINE de BORDEAUX

A NOS JUGES

Monsieur le Docteur J. LATAPIE

Maître de Conférences agrégé de Médecine Interne
Médecin des Hôpitaux

Permettez-nous de vous témoigner notre vive gratitude pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.

Monsieur le Docteur A. BROUSTET

Maître de Conférences agrégé de Médecine Interne
Médecin des Hôpitaux

Qui nous a fait l'honneur de nous confier ce travail, nous a guidée avec sollicitude tout au long de sa réalisation.
En témoignage de notre reconnaissance et de notre respectueux attachement.

Monsieur le Professeur J. MEUNIER

Professeur d'Histologie, Embryologie, Cytogénétique
Biologiste des Hôpitaux
Docteur ès Sciences
Chevalier des Palmes académiques
Visiting professor à l'Université de Birmingham

Vous nous avez accueillie avec bienveillance et vous avez bien voulu siéger parmi les membres du jury de cette thèse.
Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre profond respect.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J. RIVIERE

Directeur de l'Unité I de Bordeaux II
Professeur de Séméiologie médicale
Médecin des Hôpitaux, Chef de Service
Chevalier de l'Ordre national du Mérite
Officier des Palmes académiques

Vous nous faites le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Nous vous demandons de bien vouloir trouver ici l'assurance de notre profond respect.

DELETION DU BRAS LONG D UN CHROMOSOME X DANS UN CAS D'AMENORRHEE PRIMAIRE AVEC TAILLE NORMALE

P L A N

INTRODUCTION .

OBSERVATIONS.

1°- cas de Joëlle B...
- clinique
- sexe chromatinien
- caryotypes
- autoradiographie
- dénaturation par la chaleur
- dermatoglyphes

2°- revue de la littérature
- 46 XX/46XXq - (1 cas)
- 46 XX q - (12 cas)
- 45 X/46 XXq - (8 cas) .

TABLEAUX RECAPITULATIFS .

DISCUSSION .

CONCLUSIONS .

BIBLIOGRAPHIE .

INTRODUCTION

°°°

Le syndrome de Turner typique se caractérise chez l'adulte par une constellation de symptômes qui en permet le diagnostic au premier regard .

- Impubérisme :
  . il n'y a pas de développement de la glande mammaire.
  . la vulve, le vagin et l'utérus restent ceux d'une petite fille .
  . les pilosités pubienne et axillaire peuvent quelquefois apparaître, mais restent alors toujours clairsemées.

- Aménorrhée primaire .

- Retard de croissance dès l'enfance . L'adulte ne dépasse pas 1, 38 m à 1, 42 m.

- Les dystrophies les plus diverses peuvent apparaître :
  . cubitus valgus
  . nævi pigmentaires
  . raccourcissement du 4ème métacarpien (signe d'Archibald)
  . cou palmé (ptérygium coli) .

De nombreuses autres malformations se rencontrent avec plus ou moins de fréquence dans le syndrome de Turner :

- reins polykystiques
- reins en fer à cheval
- rétinite pigmentaire
- strabisme
- polydactylie
- syndactylie
- concavité du bord interne du plateau tibial (signe de Kosowicz) .

La cœlioscopie permet de reconnaître les caractères anatomiques de la maladie : les gonades sont remplacées par un mince filament blanchâtre sous-tendant l'arc de la trompe, abondamment vascularisé par une arcade émettant des vaisseaux en dents de peigne . Ce filament est formé de tissu conjonctif où ne se trouvent ni follicule ovocytaire, ni tube spermatique .

L'absence de gonade paraît en relation avec celle du 2ème chromosome sexuel : le caryotype d'un syndrome de Turner donne en effet le résultat suivant : 44 A + X .

Mais à côté de cette forme typique décrite par TURNER, il existe de nombreux autres syndromes découverts depuis et qui présentent plus ou moins les caractéristiques cliniques d'un TURNER avec un caryotype légèrement différent .

Le syndrome 46 XX iq (isochromosome pour le bras long) présente cliniquement une analogie évidente avec le syndrome 45 X : l'aménorrhée est la règle et le nanisme est constant (entre 122 et 145 cm) . Quant au

syndrome malformatif, s'il réunit souvent l'expression turnérienne majeure, il comporte généralement un lot d'anomalies mineures telles que nævi, brièveté du cou, thorax en bouclier, signe d'Archibald et surtout richesse particulière en pathologie thyroïdienne .

Les syndromes avec X en anneau relèvent en majorité du syndrome de Turner classique .

La taille de ces sujets n'excède pas 140 cm; le syndrome dysmorphique est présent sur le mode mineur : nævi, signe d'Archibald, anomalies du rachis .

Mais de très grandes variations phénotypiques peuvent se rencontrer . Après une étude de tous les cas de la littérature mondiale, J. M. LUCIANI conclut que la diversité clinique rencontrée est pour une grande part liée aux variations de taille de l'anneau . Et il semble que les syndromes de Turner les plus francs soient en rapport avec les anneaux les plus petits .

La délétion du bras court du chromosome X (46 XX p-) conduit à un syndrome de Turner clinique avec un cubitus valgus, un cou palmé, de nombreux nævi pigmentaires et un raccourcissement du 4ème métacarpien .

Dans la présente étude, nous essaierons, à partir d'un cas de délétion du bras long d'un chromosome X, (46 XX q-) et après avoir examiné les cas semblables, cités dans la littérature mondiale, de rechercher également par comparaison avec le phénotype, par quel bras de l'X sont portés les différents gènes et d'en tirer une conclusion .

OBSERVATIONS

°°°

OBSERVATION N° 1 :

(J. VINCENDEAU - P. BALLAN) (*)

Clinique :

Mademoiselle Joëlle B... est vue pour la première fois le 30 mars 1967 à l'âge de 16 ans pour aménorrhée primaire par le Docteur VINCENDEAU .

Lors de ce premier examen, la jeune fille ne présente aucun caractère sexuel secondaire .

L'aspect général est infantile :

- absence de développement mammaire
- absence de pilosité pubienne et axillaire
- la vulve est infantile .

Mais cet examen ne révèle aucune malformation

- pas de thorax en bouclier
- pas de ptérygium-coli
- pas de cubitus valgus
- pas de nævi pigmentaires en nombre important .

(*) *Nous tenons à remercier les Docteurs VINCENDEAU et BALLAN, qui ont mis à notre disposition leurs dossiers cliniques et cytogénétiques.*

Joëlle mesure 1, 54 m . Elle accuse un retard scolaire .

Le 22 juillet 1967, il est pratiqué une cœlioscopie qui montre un utérus infantile et des ovaires très petits . La vulve garde toujours le même aspect prépubertaire . Un traitement à base de gonadotrophines chorioniques et d'Equigyne est entrepris .

Un an plus tard - le 30 octobre 1968 - Joëlle B... est revue en consultation . Son aspect physique est inchangé. Il reste infantile ; il n'y a toujours pas d'apparition de caractères sexuels secondaires .

Le traitement est complété par de la thyroïde lyophylisée. En janvier 1969, l'aspect de Joëlle n'étant en rien modifié, on entreprend la création d'un cycle artificiel qui a pour résultat l'apparition d'une pilosité pubienne et axillaire . Cependant l'appareil génital externe conserve son aspect infantile .

Lors d'une nouvelle consultation, le 4 juin 1969, toujours sous cycle artificiel, il est constaté une pilosité sexuelle de meilleure qualité et un développement mammaire modéré .

La taille est de 1, 59 m pour un poids de 56, 700 kg.

Six mois après, la taille est de 1, 60 m et le poids de 52kg.

Joëlle B... est revue une dernière fois, un an plus tard, le 19 septembre 1970 par le Docteur VINCENDEAU, la puberté est bien établie avec un développement mammaire normal, une pilosité axillaire et pubienne plus touffue et une vulve évoluant vers un aspect adulte .

Nous avons eu l'occasion de revoir récemment Joëlle B... qui se présente comme une jolie fille, très féminine, et qui entreprend actuellement des études de secrétariat .

Sexe chromatinien

La recherche du sexe chromatinien est pratiquée par le test leucocytaire (Dr. BALLAN) .

A B	0, 5 sur 500 polynucléaires
C	7, 5

Caryotypes (voir planche)

- un premier caryotype pratiqué le 2 juillet 1969 par le Docteur BALLAN, montre la présence d'une mosaïque 45 X/46 XX q- . (100 cellules) .
- 20 % des cellules appartiennent à la ligne 45 X .
- 80 % des cellules appartiennent à la ligne 46 XX q - c'est-à-dire avec délétion du bras long du chromosome X.

D'autre part, sur quelques très rares mitoses, à 47 chromosomes apparents, on note un anneau qui peut être interprété comme le vestige du bras long du chromosome X délété .

Les résultats rapportés amènent à conclure qu'il s'agit d'un syndrome de Turner atypique .

- Le second caryotype exécuté le 6 avril 1973 (Dr. BROUSTET , Clinique médicale propédeutique), permet de constater que toutes les mitoses examinées comportent 46 chromosomes . Le caryotype s'établit ainsi : 46, XXq- il n'existe en effet que 15 chromosomes dans la ligne 6-12, X et il s'y trouve un élément morphologique très proche d'un chromosome n°18 .

A 1
A 2
A 3
B 4 - 5
C 6 - 12 X
D 13 - 15
E 16 - 18
F 19 - 20
G 21 - 22 Y

Cet élément a des bras longs plus courts qu'un chromosome n°18 .

Les examens complémentaires suivants ont été réalisés dans le laboratoire de cytogénétique de la clinique médicale propédeutique (Pr. MORETTI) .

Autoradiographie (photo)

(Nous tenons à remercier Monsieur G. ETCHEBARNE et Mademoiselle M. J. BOURDEAU qui nous ont grandement aidée à l'obtention de ces documents) .

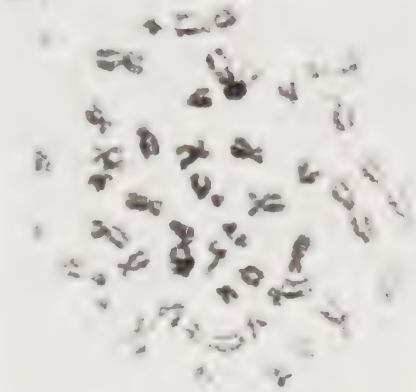
L'élément surnuméraire, sur les mitoses tardives est intensément marqué . Le marquage à son niveau est en effet beaucoup plus important que sur tous les autres chromosomes .

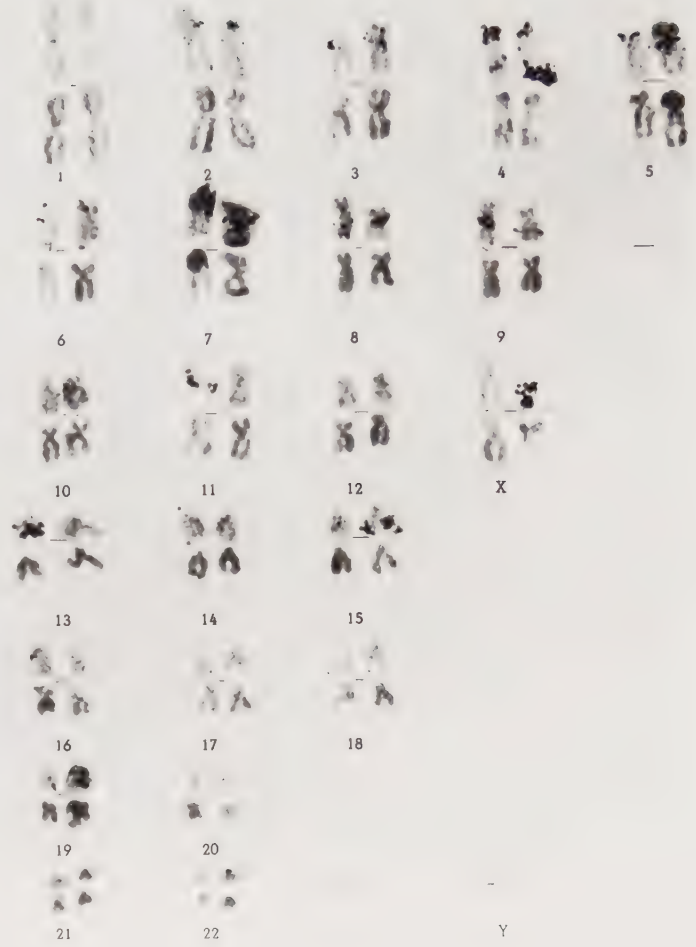
Cet élément est interprété comme un chromosome X q- .

Dénaturation par la chaleur (photo)

Le marquage par la chaleur souligne au niveau du fragment du bras long une bande foncée tout à fait caractéristique, correspondant à celle qui existe sur la partie semblable du chromosome X .

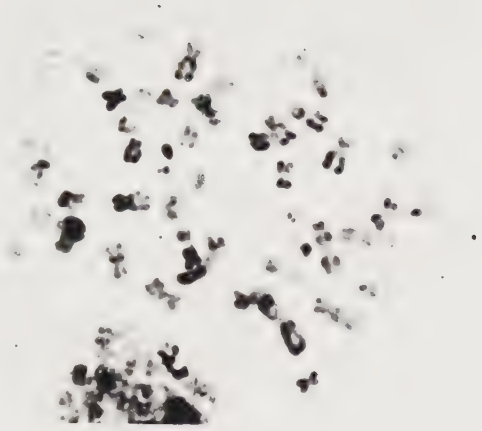
CLINIQUE MÉDICALE PROPÉDEUTIQUE
Laboratoire de Cytogénétique





1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
X
19
20
21
22

CLINIQUE MÉDICALE PROPÉDEUTIQUE
Laboratoire de Cytogénétique



Dermatoglyphes palmaires et digitaux

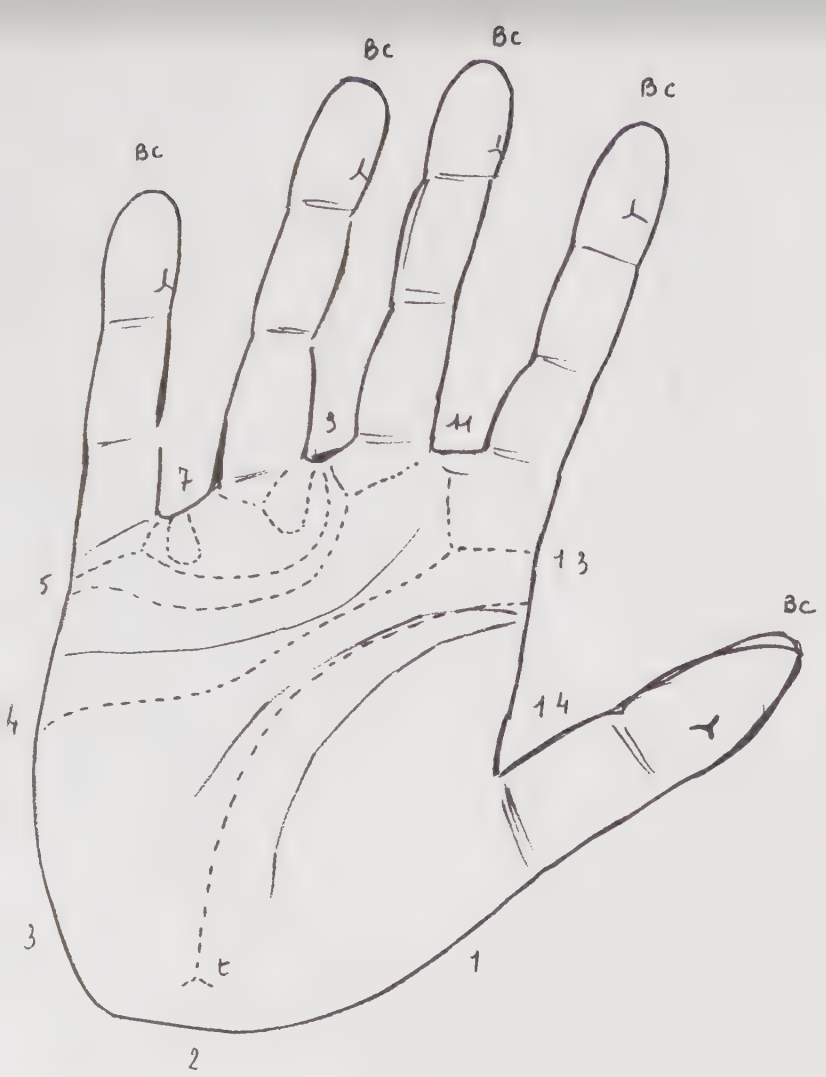
(Docteur F. SERVILLE)

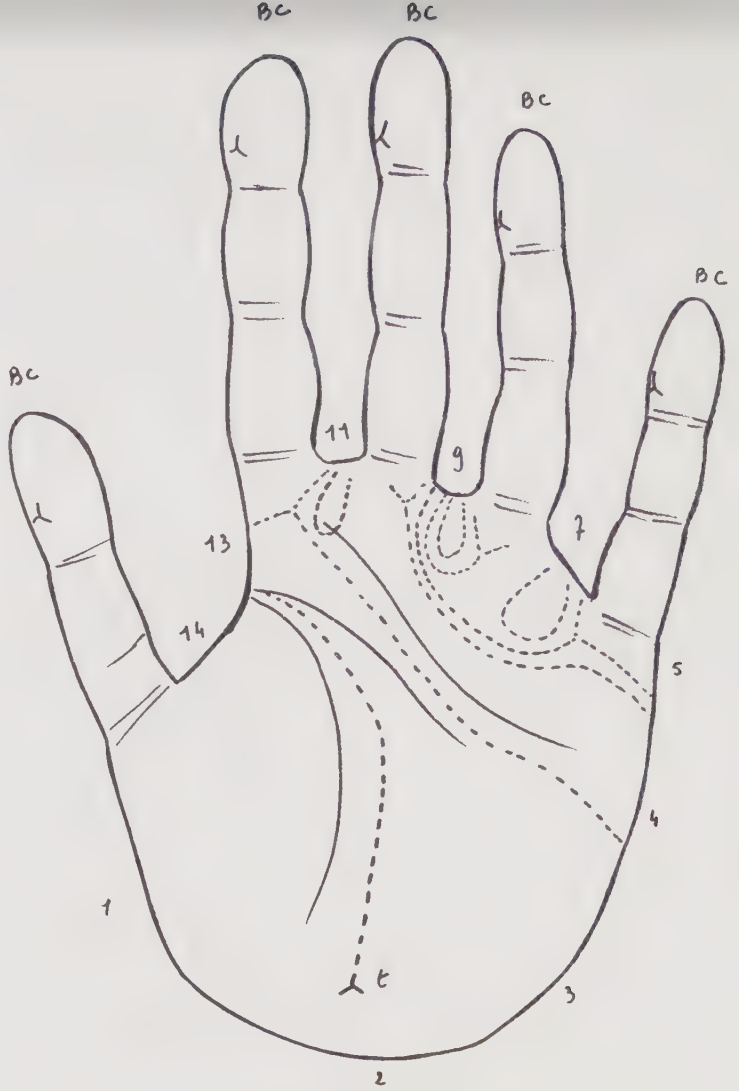
Main Droite

- Plis de flexion normaux
- Triradius axial en t → 13
- Triradius sous-digitaux :
  a → 4 b → 5 c → 9 d → 9
- Indice de transversalité = 27
- Pelotes en 7, 9 et 11
- Figures digitales : boucle cubitale sur les 5 doigts .

Main Gauche

- Plis de flexion normaux
- Triradius axial en t → 13
- Triradius sous-digitaux :
  a → 4 b → 5 c → 9 d → 9
- Indice de transversalité = 27
- Pelote en 7
- Figures digitales : boucle cubitale sur tous les doigts.


Bc
Bc
Bc
Bc
7
9
11
13
14
5
4
3
2
1
t


Bc
Bc
Bc
Bc
11
9
7
13
14
5
4
3
2
1
t

Nous venons de voir le cas de Joëlle B... jeune fille de 16 ans qui, à part une aménorrhée primaire avec absence d'apparition des caractères sexuels secondaires, n'extériorise aucune anomalie morphologique. Son caryotype nous révèle cependant qu'elle présente une anomalie chromosomique concernant les chromosomes sexuels : délétion du bras long d'un chromosome X . Une mosaïque 45X - 46XX q- est probable .

Nous allons maintenant entreprendre une revue de la littérature mondiale relative à cette anomalie caryotypique, en rapportant les cas cliniques les plus intéressants .

Nous étudierons successivement :

- les mosaïques 46XX - 46XX q-
- les cas 46XXq-
- les mosaïques 45X, 46-XX q- .

46 XX/ 46 XX q-

OBSERVATION N° 2 :

(J. de GROUCHY) , 1961.(24) .

Nous n'avons trouvé qu'un seul cas présentant cette mosaïque . C'est celui publié par J. de GROUCHY .

Il s'agit d'une femme de 22 ans, de taille normale, venue en consultation pour oligoménorrhée et stérilité . Elle a été réglée pour la première fois à l'âge de 13 ans 1/2 , mais elle n'a présenté depuis - par conséquent en 8 ans et demi - que six cycles . Bien que son mariage remontât à deux ans elle n'a jamais été enceinte .

Son aspect physique est celui d'une femme normale avec des seins bien développés et des hanches larges . Il en est de même de l'appareil génital externe et du vagin . L'utérus est légèrement moins important qu'il ne devrait l'être et les ovaires sont, en revanche, plus volumineux .

L'étude de la température montre une courbe en plateau.

Les dosages endocriniens donnent des F. S. H. entre 5 et 25 unités .

Toutes ces constatations ont permis de porter le diagnostic de syndrome de Stein-Leventhal et une laparotomie exploratrice a été décidée . Elle montre deux ovaires , blancs, nacrés, lisses et durs .

L'étude cytogénétique révèle un corps de Barr positif dans 36 % des cellules et un caryotype formé de deux lignées cellulaires : d'une part une lignée de cellules normales (60 %) et d'autre part une lignée de cellules avec une délétion du bras long du chromosome X (40 %).

46 XX q-

OBSERVATION N°3 :

(Frédérick HECHT) 1970 (29).

Une jeune fille se présente en consultation à l'âge de 15ans pour une petite taille (1, 45 m), une aménorrhée primaire et une absence de développement des caractères sexuels secondaires.

L'examen permet de constater qu'il n'existe pas d'œdème des mains et des pieds. Le cinquième doigt est de grandeur normale, mais les ongles sont petits et convexes ; et l'on relève la présence d'un cubitus valgus.

Le visage ne révèle rien de particulier, notamment il n'y apparaît pas d'épicanthus ou de ptosis. S'il n'y a point de cou palmé, l'écartement mamelonnaire est important, sans développement des seins.

Au point de vue de la pilosité sexuelle, l'on note la présence d'une petite pilosité pubienne ; l'aspect des grandes lèvres et du clitoris reste cependant infantile et il n'y a pas de nævi pigmentaires.

L'étude cytogénétique montre un corps de Barr dans 25% des cellules .

Le caryotype ainsi que l'autoradiographie révèlent une délétion du bras long de l'X .

Le groupe sanguin est de Xg (a+) comme celui de ses parents .

OBSERVATION N°4 :

(M. BOCIAN) 1971 (8) .

Une jeune fille de 24 ans, étudiante en sciences, se présente pour bilan d'une aménorrhée primaire avec absence de développement des caractères sexuels secondaires avant l'administration des œstrogènes . Elle est née à terme avec un poids de 2500 g. Il n'y a aucune notion d'œdème, de malformation rénale ou d'hémorragie intestinale .

A l'âge habituel de la puberté, il n'y a eu apparition d'aucun caractère sexuel secondaire et elle n'a présenté aucune menstruation .

A 17 ans, après un traitement œstrogénique, une pilosité axillaire et pubienne est apparue en même temps qu'un début de développement de la glande mammaire se produisait .

La patiente a ensuite été traitée par une association d'œstrogènes et de progestérone qui eut pour résultat une apparition de cycles menstruels .

Il s'agit d'une femme petite, coopérative et intelligente . Son poids est de 57 kg pour une taille de 1, 52 m. Son visage n'a rien de particulier . Elle n'a notamment pas de ptérygium-coli et l'implantation des cheveux au niveau de

la nuque n'est pas plus basse que la normale . Il n'y a pas non plus de cubitus valgus . Toutefois, le 4ème métacarpien de chaque main est plus court .

La poitrine est en bouclier avec un écartement mamelonnaire important ; la glande mammaire est cependant bien développée .

La pilosité pubienne est normale ; en revanche, la pilosité axillaire est éparse .

L'examen révèle un appareil génital externe normal, mais un utérus petit à la palpation . Il faut, toutefois, observer que ces dernières constatations ont pu être modifiées par le traitement œstro-progestatif reçu .

Son groupe sanguin est Xg (a+) comme celui de ses parents. L'analyse des dermatoglyphes montre un triradius en t' et t'' , fréquemment trouvé dans le syndrome de Turner .

L'étude cytogénétique fait découvrir un corps de Barr dans 20 % des cellules buccales observées . Ce corps de Barr , examiné avant que le caryotype ait été pratiqué, a paru plus petit que la normale à l'auteur .

Le caryotype et l'autoradiographie par la thymidine marquée montrent un chromosome X anormal , auquel il manque les bras longs (X q-) .

L'auteur conclut à un syndrome de Turner avec phénotype caractéristique, la taille étant petite par comparaison avec celle des autres membres de la famille (père 1, 75 m, mère 1, 65 m, sœur 1, 62 m , frère 1, 82 m) .

OBSERVATION N° 5 :

(F. W. LUTHARDT) 1971 (40) .

Nous sommes obligé de mettre à part le cas rapporté par LUTHARDT . En effet, sa patiente présente, en même temps qu'une délétion du bras long du chromosome X, une trisomie 21 .

L'aspect physique est dominé par les anomalies caractéristiques d'un syndrome de Down et nous ne pouvons, semble-t-il, en tirer aucune conclusion, sur le rôle de la délétion du bras long dans le syndrome de Turner .

OBSERVATIONS n° 6 et 7 :

(BAUGHMANN F. A.) 1968 (4) .

Pour BAUGHMANN la délétion du bras long du chromosome X a pour seule conséquence une aménorrhée primaire avec infantilisme sexuel .

A l'appui de son affirmation, il cite deux cas, chez lesquels l'anomalie n'a été découverte que fortuitement : le premier, après consultation chez un neurologue, le deuxième au cours du bilan d'une obésité .

La première observation concerne une femme de 45 ans mesurant 1, 65 m pour 56 kg et qui n'est atteinte d'aucune particularité physique . Elle possède une intelligence normale et a fréquenté un collège deux ans .

Elle n'a jamais présenté de menstruation et d'ailleurs, elle a été explorée pour aménorrhée primaire .

A l'âge de 31 ans, six mois après son mariage, la malade a été hospitalisée pour des douleurs abdominales avec hémorragies génitales . On a pratiqué un curetage après dilatation . L'utérus est infantile, mais il ne comporte aucune malformation évidente .

La seconde observation porte sur une jeune femme de 23 ans, vue en 1960 pour obésité . Elle mesure 1, 52 m et pèse 72 kg .

Elle est psychologiquement et socialement normale . Elle a fréquenté successivement l'école primaire et secondaire.

L'examen somatique est normal, cependant les seins sont de petite taille avec des mamelons pâles et minuscules et la pilosité axillaire et pubienne est éparse .

Au point de vue génital , la jeune femme est vierge et la vulve est infantile . Un traitement hormonal à base d'œstrogène est entrepris : il y a alors apparition des menstruations ; un élargissement des seins et un accroissement des pilosités pubienne et axillaire .

L'étude autoradiographique a été pratiquée dans ces deux cas et donne un résultat identique : délétion du bras long d'un chromosome X .

OBSERVATION N° 8 :

(P. A. JACOBS) 1960 (31) .

L'auteur nous rapporte le cas d'une jeune femme née en 1923, examinée en 1947, donc à 24 ans, pour une aménorrhée primaire .

Elle mesure 1, 50 m et à l'époque pèse 49, 800 kg. Mais après son mariage, en 1949, son poids atteint 88 kg. La patiente est d'une intelligence normale .

Lorsque l'auteur la voit pour la première fois, il constate que, bien que son aspect soit féminin, elle a :

- une pilosité axillaire et pubienne peu fournie ,
- un développement mammaire nul,
- et un appareil génital externe infantile .

Aucune autre anomalie ne peut être décelée .

Une thérapeutique œstrogénique conduit à un écoulement vaginal sanglant et à une augmentation du volume des seins. Une pilosité pubienne et axillaire apparaît .

A la laparotomie on découvre un utérus non développé et des ovaires remplacés par des bandelettes fibreuses .

L'examen des cellules buccales donne un sexe chromatinien positif dans 7 % des cellules .

L'auteur conclut en plaçant le cas de sa patiente entre une femme normale, avec deux chromosomes X, et un Turner typique avec X . Il s'agit selon elle, d'une position intermédiaire .

OBSERVATION N° 9 :

(De GROUCHY) 1961 (24) .

Il s'agit d'une femme de 27 ans, venue en observation pour aménorrhée primaire . Elle a présenté une menstruation à l'âge de 19 ans après avoir reçu des gonadotrophines chorioniques . La patiente mesure 1,60 m, mais ne présente pas de développement sexuel normal : les seins sont petits, la pilosité pubienne et axillaire est éparse . La vulve, le clitoris et le vagin sont normaux . L'utérus est par contre infantile et aucune trace d'endomètre n'a pu être découverte à la sonde de Novack .

Le reste de l'examen ne révèle aucune malformation (absence de cubitus valgus et de ptérygium coli) mais elle a de nombreux nævi pigmentaires .

A la laparotomie, on découvre des ovaires petits, nacrés et avec une vascularisation semblable à celle que l'on trouve dans les dysgénésies gonadiques .

Dans un frottis de cellules buccales, le corps de Barr est présent dans 15 % des cellules et après culture d'un fragment d'aponévrose abdominale, le caryotype montre une délétion du bras long du chromosome X .

OBSERVATIONS N° 10-11-12-13-14 . :

(M. A. FERGUSON- SMITH) 1965 (14) .

Dans le cadre d'une revue de tous ses cas de syndrome de Turner, M. A. FERGUSON - SMITH rapporte cinq

délétions du bras long du chromosome X, mais malheureusement , sans fournir beaucoup de détails cliniques .

D'après un tableau récapitulatif qu'il dresse, nous pouvons en déduire que sur les cinq cas :

- 40 % présentent une petite taille
- 0 % présente un thorax en bouclier
- 0 % présente un cou palmé
- 50 % présentent de nombreux nævis
- 100 % présentent des bandelettes fibreuses à la place des gonades .

L'auteur en conclut que :

"la délétion du bras long du chromosome X peut produire des dysgénésies gonadiques , mais qu'elle n'est pas suffisante en elle-même pour induire une petite taille ainsi que les nombreux caractères typiques d'un Turner et que ces caractères ne sont trouvés que lorsqu'il existe aussi une délétion du bras court" .

45 X/ 46 XX q-

OBSERVATION N° 15 :

(L. Y. F. HSU) 1970 (30) .

Lillian HSU nous rapporte le cas d'une fillette noire de 13 ans, née le 28 avril 1955, hospitalisée pour bilan d'une petite taille avec obésité . L'enfant est née à terme après

une grossesse normale et la période néo-natale s'est déroulée sans fait notable . Le retard statural n'a pas été mentionné avant l'âge de quatre ans et l'obésité n'a commencé qu'à sept ans . Son développement intellectuel ainsi que ses performances scolaires ont été normaux . A 13 ans, son retard statural est de 3 persentiles (elle a la taille d'un enfant de 9 ans) . Son poids est de 50 kg. Il n'y a aucun caractère sexuel secondaire . Il n'y a pas davantage de caractères turnériens, en particulier :

- pas de cou palmé,
- pas de cubitus valgus,
- pas de petitesse du 4ème métacarpien .

L'analyse des dermatoglyphes montre une augmentation des crêtes, mais l'auteur attribue cette augmentation à la présence de la lignée 45 X .

Son groupe sanguin est Xg (a+) , comme son père, alors que sa mère est Xg (a-) .

L'étude du sexe chromatinien au niveau des cellules buccales montre un corps de Barr de petite taille dans 13 % des cellules .

Le caryotype fait à partir des leucocytes circulants révèle deux lignées cellulaires : la première avec 46 chromosomes représente 90 % des cellules, la seconde, avec 45 chromosomes, ne se retrouve que dans 10 % des cellules. C'est par l'autoradiographie que l'auteur découvre qu'en fait, dans la lignée cellulaire comportant 46 chromosomes, le chromosome X est anormal et qu'il a perdu la majeure partie de ses bras longs .

OBSERVATION N°16 :

(J. QUINODOZ) 1964 (48) .

Il s'agit d'une fillette de 5 ans et demi, née à terme, mais de petit poids (2800 g) et présentant un retard mental modéré .

Elle mesure 1, 03 m pour 16, 400 kg . A l'examen, on découvre un léger épicanthus bilatéral, une hyperlaxité ligamentaire et une implantation basse des cheveux au niveau de la nuque, mais l'on s'aperçoit qu'il n'y a pas de ptérygium coli, de cubitus valgus, ni de thorax en bouclier .

Le jeune âge du sujet ne permet pas, bien sûr, de prévoir quel sera son développement sexuel .

La recherche de chromatine sexuelle est négative et le caryotype montre une mosaïque 45 X / 46 XX q - .

OBSERVATIONS N° 17-18-19-20 (14)

(M. A. FERGUSON-SMITH) 1965 .

L'auteur rapporte quatre cas de syndrome de Turner avec mosaïque et délétion du bras long .

Cliniquement deux de ses sujets ont les caractères d'un syndrome de Turner ; le phénotype turnérien est rapporté par l'auteur lui-même à la lignée X O .

Un seul des deux autres cas a une petite taille . Mais les quatre patients ont de nombreux nævi et, à la laparoscopie, des bandelettes fibreuses .

OBSERVATION N° 21 :

(K. MELIN) 1969 (43) .

H. L.... née le 23 novembre 1951, est hospitalisée dans le service de pédiatrie de l'hôpital d'Umea en 1965 - donc à l'âge de 13 ans, pour une petite taille .

A la naissance, l'enfant pèse 3140 g et ne mesure que 43 cm . Son développement est normal, malgré une petitesse constante de sa taille .

A 14 ans, l'examen révèle un cou court, une implantation basse des cheveux sur la nuque, un cubitus valgus . Sa taille est de 1, 33 m pour un poids de 46 kg . Sa peau est sèche .

Elle n'a aucun caractère sexuel secondaire .

A 16 ans un examen gynécologique montre un appareil génital interne normal . Les seins sont peu développés et la pilosité pubienne reste éparse . A la laparoscopie, les ovaires apparaissent plus petits qu'ils ne le sont normalement à cet âge là . Mais à la surface de l'ovaire droit , il existe des aspérités pouvant faire prévoir une prochaine ovulation .

Au cours d'examens sanguins de routine on découvre une hypothyroïdie avec présence d'anticorps anti-thyroïde dans le sang circulant . Une biopsie de la thyroïde, examinée au microscope, montre une hyperplasie lymphoïde avec prédominance de lymphocytes et aussi de tissus fibreux .

A l'étude des cellules buccales, un corps de Barr est trouvé dans 7 % des cellules . Quant au caryotype, il montre

deux lignées cellulaires avec 10 % des cellules 45 X et 90 % de 46 XX q - .

L'analyse du groupe sanguin établit que la jeune fille est Xg (a+) , le même que ses parents .

Après un traitement thyroïdien (0, 15 mg/jour de thyroxine) les signes cliniques d'hypothyroïdie disparaissent et la jeune H. L... présente spontanément, un premier cycle menstruel, en novembre 1964 . Au début, les cycles sont irréguliers et peu abondants : après 1968, les menstruations deviennent, sans traitement œstrogénique, périodiques . Les seins se développent, mais la pilosité pubienne reste toujours peu importante . Tout en grandissant de 7 cm en trois ans, elle conserve une petite taille (-2 déviation standard) . Son développement psychologique et intellectuel est normal et son Q.I. mesuré par le test de Terman-Merril est de 97-102 .

K. MELIN conclut en citant FERGUSON - SMITH et en accord avec lui, que seule la délétion du bras court du chromosome X peut donner les caractères du Turner et en particulier la petite taille, et il déclare que celle de son sujet est due à la lignée cellulaire avec 45 X O .

TABLEAUX RECAPITULATIFS

°°°

Voici les tableaux récapitulatifs que nous avons pu dresser des caractères rencontrés dans un syndrome de Turner typique avec leur fréquence, selon les différents caryotypes .

---

obs.	petite taille	aménorrhée primaire	présence de dévelop. mam.	pilosité présente	naevi	ptérygium coli	thorax en bouclier	cubitus valgus	chromatine sexuelle
n°2	-	-	+	+	-	-	-	-	⊕ 35%

Tableau I

[46 XX / 46 XX q -]

obs.	petite taille	aménorrhée primaire	présence de dévelop.mam.	pilosité présente	naevi	ptérygium coli	thorax en bouclier	cubitus valgus	chromatine sexuelle
n°3	+	+	-	-	+	-	+	+	⊕ 25 %
n°4	+	+	-	-	-	-	+	-	⊕ 20 %
n°5									
n°6	-	+	+/-	+	-	-	-	-	
n°7	+	+	-	-	-	-	-	-	
n°8	+	+	-	-	-	-	-	-	⊕ 7 %
n°9	-	+	-	-	+	-	-	-	⊕ 15 %
n°10	+	+			+		-		
n°11	+	+			+		-		
n°12	-	+			+		-		
n°13	-	+			-		-		
n°14	-	+			-		-		

Tableau II

[46 XX q-]

obs.	petite taille	aménorrhée primaire	présence de dévelop. mam.	pilosité présente	naevi	ptérygium coli	thorax en bouclier	cubitus valgus	chromatine sexuelle
n°15	+	+	-	-	-	-	-	-	⊕ 13 %
n°16	+				-	-	-	-	⊖
n°17	+	+	-	-	+	+	+	+	
n°18	+	+	-	-	+	+	+	+	
n°19	+	+			+		+		
n°20	-	+			+				
n°21	+	-	±	-	-	-	-	+	⊕ 7 %

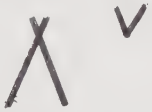
Tableau III

[45 X / 46 XX q-]

Tableau récapitulatif

	petite taille	aménorrhée primaire	absence de seins	absence de pilosité	nævi	ptérygium coli	thorax en bouclier	cubitus valgus
X /XXq-	90 %	70 %	90 %	100 %	60 %	30 %	50 %	75 %
XX q-	60 %	100 %	90 %	80 %	40 %	0 %	15 %	20 %
XX/XX q-	0	0	0	0	0	0	0	0

Tableau IV

Anomalies du chromosome X	Taille	Caractères du Turner
Monosomie	↙	+
Délétion du bras court	↙	+
Isochromosome du bras long	↙	+
Délétion du bras long 	N ou ↙	±

D'après L. Y. HSU - Pediatrics 45, 657, 1970 .

Tableau V

Techniques d'études

Observations	caryotype	auto - radiographie
n° 1	+	+
n° 2	+	
n° 3	+	+
n° 4	+	+
n° 5	+	+
n° 6	+	+
n° 7	+	+
n° 8	+	
n° 9	+	
n°10	+	
n°11	+	
n°12	+	
n°13	+	
n°14	+	
n°15	+	+
n°16	+	
n°17	+	
n°18	+	
n°19	+	
n°20	+	
n°21	+	+

Tableau VI

DISCUSSION

°°°

Seules huit observations (Tableau n°VI) ont été étudiées par des techniques permettant d'affirmer qu'il s'agit bien de syndrome X q- (autoradiographie). Et encore, ainsi que nous le verrons, l'interprétation purement métrique de ce fragment comme étant un X q- n'est pas absolument garantie en l'absence de techniques plus raffinées telles que la combinaison de l'effet du BUDR et de la chaleur sur les chromosomes.

Ceci dit, il semble toutefois qu'un certain nombre de faits communs se dégage de ces observations, comme nous avons pu le constater en étudiant successivement chaque caractère ainsi que la fréquence à laquelle nous l'avons rencontré.

A - TAILLE

La petite taille, c'est-à-dire inférieure à 1,42 m chez l'adulte, a été trouvée 12 fois sur 19 (nous ne compterons pas l'observation n°5 rapportée par LUTHARDT).

Cette petite taille a surtout été constatée dans les 7 dernières observations qui sont les seules qui comportent une lignée cellulaire avec 45 chromosomes.

Par contre dans les observations n°3 au n°14, c'est-à-dire celles dont le caryotype est 46 XX q-, elle n'a été relevée que 6 fois sur 11 (Tableau n°II) .

La petite taille ne semble être retrouvée avec un pourcentage significatif que dans les observations comportant une lignée cellulaire à 45 chromosomes . C'est cette lignée qui serait responsable de la petite taille .

La présence de la seule lignée 46 XX q- ne semble pas suffisante pour induire une petite taille .

Nous pouvons nous poser la question de savoir si le gène induisant la taille du sujet ne se trouve pas sur le bras court du chromosome X : hypothèse qui est, du reste, confirmée par notre cas personnel , Joëlle B. . . . mesurant en effet 1,60 m. Il faut toutefois noter que Joëlle n'a grandi qu'après avoir reçu un traitement hormonal.

B - AMENORRHEE PRIMAIRE ET CARACTERES SEXUELS SECONDAIRES

L'aménorrhée primaire est trouvée dans 16 cas sur 18 (dans l'observation n°16 de QUINODOZ, le sujet n'a que 5 ans et ne peut donc être retenu ici) .

Dans les deux cas où il y a eu une menstruation spontanée se placent tout d'abord l'observation n°21 de MELIN ; le sujet présentait en outre une hypothyroïdie et la menstruation ne se fit qu'après un traitement hormonal à base d'extraits thyroïdiens, et d'autre part l'observation n°2 qui est une mosaïque avec une lignée normale de 46 chromosomes . La délétion du bras long du chromosome X semble donc être suffisante pour induire une aménorrhée primaire .

La laparoscopie, dans l'observation présentée par J. de GROUCHY (n°2) montre deux ovaires blancs, nacrés, lisses et durs . Il s'agit donc de gonades bien individualisées . Il en est de même dans l'observation n° 21 de K. MELIN où les ovaires apparaissaient plus petits qu'ils ne le sont normalement à cet âge là, mais où des aspérités à la surface de l'ovaire droit peuvent faire prévoir une prochaine ovulation .

Par contre dans toutes les autres observations, la laparoscopie montre ce que l'on a coutume d'appeler "streak-gonads" c'est-à-dire les gonades fibreuses des anglo-saxons, ou les aspects en bandelette des auteurs français .

Quant aux seins, leur développement est inexistant ou très insuffisant : les mamelons sont pâles et de petite taille .

La pilosité sexuelle (pubienne et axillaire)est, elle aussi, très peu développée de façon spontanée .

L'aspect des sujets est toujours très infantile: c'est le caractère qui se remarque tout de suite dans l'étude des différentes observations .

C - NAEVI

De nombreux nævi pigmentaires sont trouvés dans 9 cas sur 19, soit moins de 50 % . Et l'ont doit relever que ces nævi existent plus fréquemment dans les observations comportant une mosaïque avec une lignée à 45 chromosomes (Tableau III) .

D - PTERYGIUM COLI

Le cou palmé, si caractéristique d'un syndrome de Turner n'a été trouvé que deux fois, dans les observations 17 et 18 rapportées par FERGUSON-SMITH et l'auteur lui-même précise que "le phénotype turnérien peut être attribué à la lignée cellulaire X O " .

Il s'agit en effet, dans ces deux observations, d'une mosaïque faite d'une part d'une lignée de cellules 45 X et d'autre part d'une lignée de cellules 46 XX q- .

E - CUBITUS VALGUS

Le cubitus valgus est trouvé 4 fois sur 19 . Cette fréquence est trop faible pour avoir une signification particulière .

F - CHROMATINE SEXUELLE

La chromatine sexuelle a été trouvée positive dans tous les cas, sauf dans celui de QUINODOZ (obs. n°16).

Cependant les auteurs notent chaque fois que le corps de Barr est de taille inférieure à la normale, même avant d'avoir pratiqué le diagnostic de Turner (observation n°4 de BOCIAN) .

G - GROUPE SANGUIN

Dans les observations où il a été signalé (observation n°3-4-5-15 et 21) le groupe des sujets est Xg (a +). Ce qui laisserait supposer que le gène est porté par le bras court du chromosome X.

La petite taille paraît également appartenir au syndrome X q- mais de façon moins nette que dans le syndrome X . De plus, cette petite taille est quelquefois corrigée par la mise sous traitement hormonal . Tel est le cas de notre observation . Les diverses malformations (cubitus valgus, nævi, cou palmé, signe d'Archibald)sont rares dans le syndrome X q- . Seule l'aménorrhée primaire accompagnée des signes d'impubérisme est retrouvée avec une grande fréquence .

D'où on peut penser que les gènes qui induisent le cubitus valgus, les nævi, le ptérygium coli, sont bien placés sur le bras court de l'X, compte-tenu des réserves que nous allons introduire :

En effet, nous pouvons nous poser la question de savoir pourquoi la patiente de F. HECHT (cas n°5) mesure-t-elle 1, 45 m, tandis que celle examinée par F. A. BAUGMANN (cas n°6) et la nôtre, se présentent avec une taille de 1, 60 m, alors que leurs caryotypes sont caractérisés vraisemblablement par l'absence des mêmes gènes .

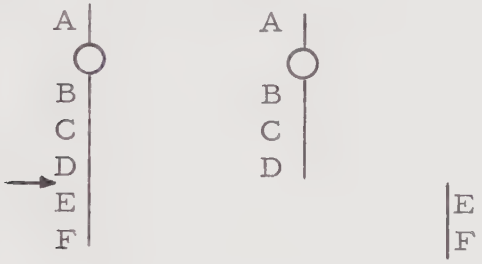
Cette constatation amène à s'interroger sur la structure du bras court du chromosome X : n'est-il pas, en réalité, une portion du bras long qui se serait rompu .

Lors de la métaphase, il peut se produire une section d'une portion du chromosome, suivie d'une soudure dans un ordre identique ou dans un ordre différent .

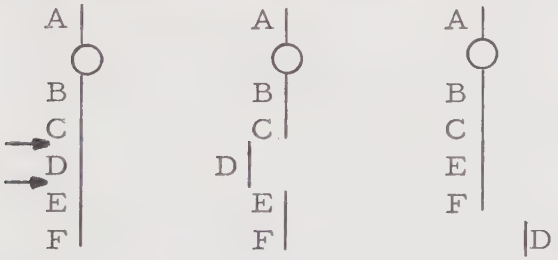
Cette restructuration intra-chromosomique peut être due à une, deux ou plus rarement trois cassures.

On peut, théoriquement, se trouver devant les cas suivants :

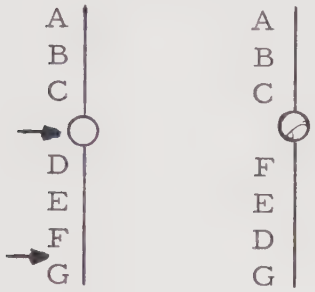
- Une délétion terminale



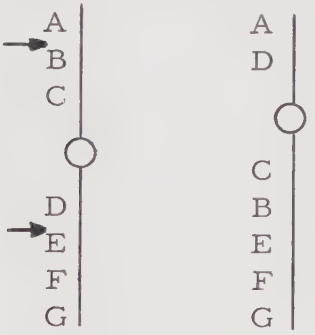
- Une délétion interstitielle



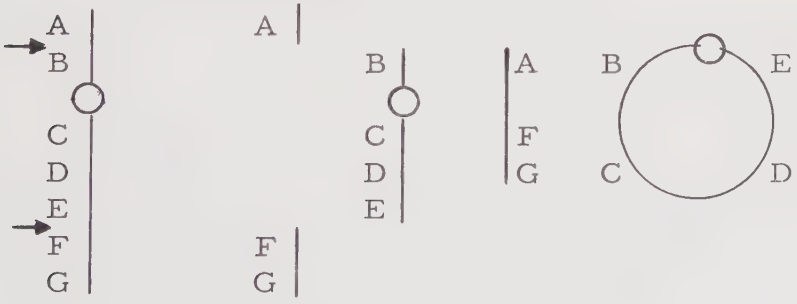
- Une inversion paracentrique



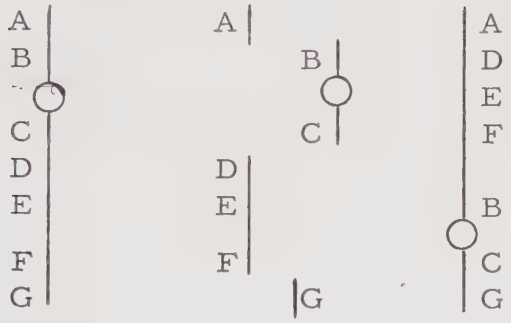
- Une inversion péricentrique



- Un chromosome en anneau



- Centromère inversé :



Ainsi, ce qui nous semble être le bras court de l'X peut, en fait, être le bras long ayant perdu sa portion moyenne . Cette éventualité pourrait alors expliquer la diversité phénotypique d'un caryotype identique .

CONCLUSIONS

°°°

L'étude des 21 cas de la littérature présentant une délétion du bras long d'un chromosome X et notre observation, nous permettent de conclure que :

- la petite taille se retrouve dans 65 % des cas,
- le ptérygium coli dans 10 %,
- le cubitus valgus dans 20 %,
- le thorax en bouclier dans 25 %,
- les nævi pigmentaires dans 45 %,
- seules les bandelettes fibreuses ovariennes accompagnées d'aménorrhées primaire et l'absence d'apparition des caractères sexuels secondaires se retrouvent dans 90 % des cas .

Nous pouvons dans ces conditions penser :

- d'une part avec FERGUSON-SMITH (14) :

" que la suppression du bras long du chromosome X peut produire des glandes génitales en bandelette, mais qu'elle n'est pas suffisante pour produire les stigmates Turnériens et que ses caractéristiques ne sont trouvées

que lorsque la suppression comprend le bras court du chromosome X" (nous rajouterions volontiers : d'une certaine partie du bras court du chromosome X).

- d'autre part, avec P. A. JACOBS (32) :

" que la petite taille et les autres anomalies somatiques rencontrées avec le caryotype 45 X, ne sont pas constamment présentes chez les femmes avec 46 XX q- , mais le sont chez celles qui ont 46 XX p- " .

Il semble, par suite, que les gènes influençant le développement de la taille et influençant les anomalies morphologiques du syndrome de Turner sont situés sur le bras court du chromosome X et que le bras long du chromosome X supporte les gènes induisant le développement des gonades et par là même , l'apparition des caractères sexuels secondaires .

La présence d'une lignée XX semble atténuer l'expression clinique du syndrome et celle d'une lignée 45 X paraît l'aggraver . Cependant, chez notre sujet si proche aujourd'hui d'un phénotype normal, on ne peut exclure la possibilité d'une lignée 45 X en mosaïque .

Mais si l'on examine sous un autre angle la mécanique chromosomique et la redistribution des gènes à l'intérieur d'un même chromosome par cassure, puis soudure subséquente la question peut, pensons-nous, se poser de savoir si l'on se trouve réellement devant un bras court d'un chromosome X ou en présence d'un bras long ayant perdu une partie de son matériel génétique, d'où l'intérêt de nouvelles techniques plus poussées qui nous permettraient de déterminer les gènes présents sur une portion d'un chromosome .

Et nous pensons qu'il sera utile, lorsque nous disposerons de ces nouvelles techniques, de compléter l'examen de notre observation par l'étude structurale du chromosome X .

S E R M E N T

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu,
Le Président de l'UNIVERSITE DE BORDEAUX II :
H. BRICAUD

Vu, bon à imprimer,
Le Président de Thèse :
J. RIVIERE

Vu et permis d'imprimer,
Bordeaux, le 26 mars 1974
Le Chancelier des Universités :
R. PAULIAN

BIBLIOGRAPHIE

1- AUBERT (L.) - Syndrome de Turner avec test de Barr positif et sexe génétique féminin normal.
Annales d'Endocrinologie (Paris) 23, 225, 1962.

2- ATKINS (L.), SANTESSON (B.), VOSS (H.) - Partial deletion of an X chromosome.
Ann Hum Genet. 1965, 29, 89.

3- ATKINS (L.), SANTESSON (B.)- The pattern of D.N.A. Synthesies in the chromosomes of human cells contraining an isochromosome for the long arm of an X chromosome.
Hereditas, 1964, 51, 67.

4- BAUGHMAN Jr. (F.A.), VANDER (K.J.), MANN (J.D.) and VALDMANIS (A.) - Two cases of primary amenorrhea with deletion of the long arm of the X chromosome (46 XXq-).
American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1968, 102, 1065.

5- BECKER (K.), HAYLES (A.B.), ALBERT (A.) - Gonadal dyspenesis due to mosaicism of an X chromosome fragment.
Proc. Mayo Clinic, 1963, 38, 422.

6- BECKER (K.L.), PARIS (J.), ALBERT (A.)- Ovarian dysgenesis due to deletion of the X chromosome.
Proceeding of the Staff Meetings of the Mayo clinic, 1963, 38, 389.

7- BLANK (C. E.), GORDON (R.) and BISHOP (A.) - A typical Turner syndrome. Lancet, 1961, 1, 947.

8- BOCIAN (M.), KRMPOTIC (E.), SZEGO (K.) and ROSENTHAL (I. M.) - Somatic Stimata of Turner's Syndrome in a patient with 46 XX q-. Journal of medical genetics, 1971, 8, 358.

9- BROUSTET (A.), NOGUE (F.), EMPERAIRE (J. C.) GARCIA (J.), DARMAILLACQ (R.) - Caryotype XX iq et syndrome de Turner. Bordeaux Médical n°6, 679, 1972.

10- BYRD (J. R.), MAHESH (V. B.), GREENBLATT (R. B.)- Chromosomal studies in Stein-Leventhal, syndrome. J. Clin. End. 1964, 24, 939.

11- CONEN (P. E.), BAILEY (J. D.), ALLEMANG (W. H.), THOMPSON (D. W.) and EZRIN (C.) - A probable partial deletion of the Y chromosome in a intersex patient. Lancet, 1961, 2, 294.

12- COURT-BROWN (W. M.), HARDNEN (D. G.), JACOBS (P. A.), MACLEAN (N.) and MANTLE (D. J.) - Abnormalities of the sex chromosome, complement in man. Medical Research council special. Special Report Series n°305. H. M. Stratronery Office, p. 239.

13- DAHL (G.), ANDERSEN (H.) - Chromosome studies in 30 children with Turner's syndrome. Acta Poediat. Scand. 1972, 61, 17.

14- FERGUSON-SMITH (M. A.) - Karyotype-phenotype correlations in gonadal dysgenesis and their bearing on the patho- genesis of malformations .
Journal of medical genetics, 2, 1965, 142 .

15- FERGUSON-SMITH (M. A.), ALEXANDER (D.), BOWEN (P.), GOODMANN (R. M.), KAUFMANN (B.), JONES (H. W.) Jr. and HELLER (R. H.) - Clinical and cytogenetical studies in female gonadal dysgenesis and their bearing on the cause of Turner's Syndrome .
Cytogenetics, 1964, 3, 355 .

16- FERGUSON-SMITH (M. A.), JOHNSON (A. W.)- Chromosome absnormalities in certain diseases of man .
Ann. Int. Med. 1960, 53, 539 .

17- FERRIER (P.), GARTLER (S.), MAHOMEY (C.) - SHEPARD (T. H.) and BURT (B.) - Study of a case of Gonadal dysgenesis with positive chromatine pattern .
Am. J. Dis. Child, 102, 581 .

18- FERRIER (P.), CARTLER (S.) -
Pediatrics, 1962, 29, 703 .

19- FORD (E. H. R.) - Human chromosomes .
Deux volumes .
Academic Press London and New-York 1973, p. 199 .
111 Fifth Avenue New-York 10003, Berkeley Square , House, London W 1 .

20- FRACCARO (M.), IKKOS (O.), LINDSTEN (S.), LUFT (R.), and KAIJSER (K.) .
A new type of chromosome abnormality in gonadal dysgenesis .
Lancet 2, 1960, 1144 .

21- GERMAN (J.) - Abnormalities of human sex chromosomes . A unifying concept in relation to the gonadal dysgenesis .
Clinical Genetics , 1970, 1, 15 .

22- GERMAN (J.) - The pattern of DNA Synthesis in the chromosome of human blood cells .
Journal of Cell Biology, 1964, 20, 37 .

23- GRAILLY (R. de) , LEURET (J. P.) et RIVIERE (J.) Bordeaux . - Le syndrome de Turner et ses variantes.
Sem. Hôp. Paris, 1960, 36, 2124 .

24- GROUCHY (J. de), LAMY (M.), YANEVA (H.) , SALOMON (Y.) and NETTER (A.) - Further Abnormalities of the X chromosome in primary amenorrhea or in severe oligo-amenorrhea .
Lancet, 1961, 2, 777 .

25- GROUCHY (J. de) et JOSSO (N.) - Le syndrome de Turner .
Rev. Méd. 1964, 17, 951 .

26- GUINET (P.), LAURENT (C.), ROBERT (M.) - Correlations anatomo-cliniques et cyto-génétiques dans les dysgenesies gonadiques .
Revue Lyonnaise de Méd. décembre 1968, p.995.

27- HAMERTON (J. L.) - Significance of sex chromosome derived Heterochromatin in mammals .
Nature , 1968, 219, 910 .

28- HAMERTON (J. L.) - Human Cytogenetics .
1 volume . Academic Press London and New-York, 1971 .
111, Firth Avenue New-York 10003
Berkeley Square House , London W. I.

29- HECHT (F.), JONES (D. L.), DELAY (M.), KLEVIT (H.) - Xq- Turner's syndrome : reconsideration of hypothesis that Xp - cause somatic . Features in Turner's syndrome . Journal Of Medical Genetics 7, 1, 1970 .

30- HSU (L. Y.), KURT HIRSCHHORN (M. D.) - Genetic and clinical reconsiderations of long arm deletion of the X chromosome . Pediatrics 45, 656, 1970 .

31- JACOBS (P. A.), HARNDEN (D. G.), COURT-BROWN (W. M.), GOLDSTEIN (J.), CLOSE (M. G.), MAC GREGOR (T. N.), MAC LEAN (N.), STRON (J. A.) - Abnormalities involing the X chromosome in women . Lancet, 1960, 1, 1213 .

32- JACOBS (P. A.) - Structural abnormalities of the sex chromosomes . British Medical Bulletin, 1969, 25, 94 .

33- JACOBS (P. A., HARNDEN (D. G.), BUCKTON (K. E.), COURT-BROWN (W. M.), KING (M. J.), Mc BRIDE (J. A.), MAC GREGOR (T. N.) and MAC LEAN (N.)- Cytogenetic studies in primary amenorrhea. Lancet, 1961, 1, 1183 .

34- LAMY (M.), FREZAL (J.) - Determination du sexe chromatinien dans 10 cas de syndrome de Turner . Bull. Men. Soc. Méd. Hôp. Paris , 1956, 146.

35- LINDSTEN (J.) - The nature and origin of X chromosome aberrations in Turner's syndrome . Almquist et Wiksell . Uppsala Stockholm, 1963 .

36- LINDSTEN (J.), FRACCARO (M.), IKKOS (D.), KAIJSER (K.), KLINGER (H. P.) and LUFT (R.) - Presumtive isochromosomes for the long arm of X in man. Analysis of five family. Annals Human Genetic Londres, 1963, 26, 385.

37- LINDSTEN (J.) - New type of chromosome mosaicism in ovarian dysgenesis. Lancet, 1961, 1, 1228.

38- LINDSTEN (J.), FRACCARO (M.), POLANI (P.), HAMERTON (J. L.), SANGER (R.) and RACE (R. R.) Evidence that the Xg blood group genes are on the short arm of the X chromosome. Nature, 1963, 197, 648.

39- LUCIANI (J. M.), ARROYO (H.), CARLON (N.) AUBERT (L.) et STAHL (A.) - Syndrome de Turner avec chromosome X en anneau. Sem. Hôp. Paris, 1971, 47 n°52, 2977.

40- LUTHARDT (F. W.), PALMER (C. G.) - X chromosome long arm deletion in a patient with Down's Syndrome (47 XX q-, 21 +). Journal of medical Genetics, 1971, 8, 387.

41- MANN (J. D.), VALDMANS (A.), CAPPS (W. F.) - American Journal Human Genetics, 1965, 17, 377.

42- MANTLE (D. J.) - Personnal communication to Ferguson-Smith -1965.

43- MELIN (K/) and SAMUELSON (G.) - Gonadal Dysgenesis With Lymphocytic thyroiditis and deletion of the long arm of the X chromosome 46XX/46XXq-. Arch. Poediat. Scand., 1969, 58, 625. Depart Poed Univ. Hosp. Sweeden.

44- MULDAL (S.), GILBERT (C. W.), LAJTHA (L. G.), LINDSTEN (J.), ROWLEY (J.) and FRACCARO(M.) Tritiated thymidine incorporation in an isochromosome for the long arm of the X chromosome in man.
Lancet, 1963, 1, 861.

45- NETTER (A.) - Troubles de la fonction ovarienne.
E. M. C. glandes endocrines 10027, C 10 p. 1.

46- PIERSON (M.), GILGENKRANTZ (S.), OLIVE (D.) DALAUT (J. J.) et SCHAACK (J. C.) - Chromosomes sexuels dans 7 cas de dysgenesie gonadique de type Turner.
Arch. Franç. Pédiat. 1966, 23, 1135.

47- POLANI (P.), SANGER (R.) - Xg and sex chromosome abnormalities.
Brit. Med. Bull., 1969, 25, 99.

48- QUINODOZ (J. M.), PERRIER (O.) - Le syndrome de Turner à propos de 6 observations.
Helvetica Medica acta, 1964, 31, 1.

49- REE (M. J.) - Ovarian dysgenesis and presumed isochromosome of the long arm of X.
Journal Medical Genetics, 1965, 2, 205.

50- ROUGE (J.) - Le syndrome de Turner.
Thèse de Médecine, Toulouse, 1970.

51- STEINBERGER (E.), STEINBERGER (A.), SMITH (K. D.) and PERLOFF (W. H.) - Apparent deletion of X chromosome in a prepubertal girl.
Journal of Medical Genetics, 1966, 3, 226.

52- STEVENSON (A. C.), BEDFORD (J.) and BARBETON (G. M.) - A patient with 45 X/ 46 XX q- / 46 XXq- - dic karyotype.
Journal of Medical Genetics, 1971, 8, 513.

53- TAPT (P. D.), STANLEY (E. H.), BROOKS - Late labelling of iso X chromosome. Lancet, 1963, 2, 1068.

54- TVETERAS (E.) - Gonadal dysgenesis with deleted X chromosome. Acta Paediatrica Scandinavia Sup. 159, 1965, 131.

55- TURPIN (R.), LEJEUNE (J.) - Les chromosomes humains. 1 volume. Edit. Gauthier-Villars 55 quai des Grands Augustins, Paris, 1965.

56- ACTA ENDOCRINA SUP. 65 - Cytogenetical and clinical observation. in female gonadal dysgenesis, 1962.

57- WIE (L. G.), GERMAGRACHT (J. M.), STALDER (G.) Cytogenetics, 1964, 3, 417.

58- WILLIAMS (E. D.), ENGEL (E.), FORBES (A. P.) - Thyroiditis and gonadal dysgenesis. New England J. Méd. 1964, 270, 805.

59- WILLIAMS (E. D.), ENGEL (E.), TAFT (P. D.) and FORBES (A. P.) - Gonadal dysgenesis and ulcerative colitis. J. Med. Genet. 3, 51, 1966.

EDITIONS BERGERET 71/73, rue Leyteire 33000 BORDEAUX T. (56) 91.12.59